

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 60-069089

(43) Date of publication of application : 19.04.1985

(51) Int.Cl.

C07F 9/58
A61K 31/675

(21) Application number : 58-177710

(71) Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22) Date of filing : 26.09.1983

(72) Inventor : SETO KIYOTOMO
TANAKA SAKUYA
SAKOTA RYOZO

(54) DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONATE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

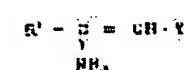
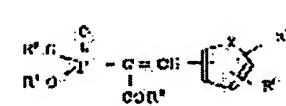
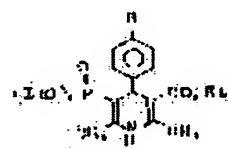
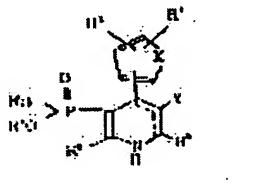
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound obtained by removing a compound of formula II (B is H or methoxyl) from a compound of formula I {R1 and R2 are H, nitro, trifluoromethyl, halogen, OH, nitrile or R7 [R7 is 1W6C (aromatic group-substituted) aliphatic group, etc.]; R3 and R4 are R7, 7W16C aliphatic group, A-Z-alkylene (A is 1W6C aliphatic group, etc.; Z is -O-, -S-, etc.), etc.; R5 and R6 are R7, (substituted) phenyl or (substituted) styryl; X is -CH=CH-, -CH=N-, -O- or -S-; Y is -C(O)R12 (R12 is R7, R7O-, R7S, etc.)} and a salt having a basic nitrogen of formula I.

EXAMPLE: Diethyl 3-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-chlorophenyl)-pyridine-5-phosphonate.

USE: A remedy for coronary and cerebral diseases and hypertension having low toxicity and diuretic action.

PREPARATION: A phosphonate derivative of formula III is reacted with a compound of formula IV.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-69089

⑬ Int.Cl.
C 07 F 9/58
A 61 K 31/675

識別記号
ABN

序内整理番号
7327-4H
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)4月19日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全25頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体およびその製造法

⑯ 特願 昭58-177710

⑰ 出願 昭58(1983)9月26日

⑱ 発明者 濑戸 浄智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発明者 田中 作彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学生物研究所内

⑳ 発明者 追田 良三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉑ 出願人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

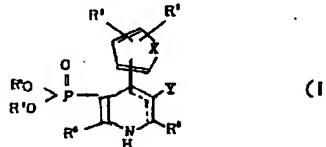
明細書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体
およびその製造法

2. 特許請求の範囲

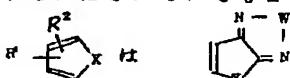
本発明は、一般式(I)



〔式中、R¹とR²は、お互いに同一または相異なる。」、R³とR⁴は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、^{ハロ}素原子、塩素原子、臭素原子、^{ハロ}素原子等のハログン原子、水酸基、ニトリル基、R⁵「R⁶は炭素数1ないし6の、芳香族基によって置換されていてもよい飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基を意味する。」、アミノ基、R⁷NH-、R⁸(R⁹)N-、「R¹⁰は、上述のR¹と同意味であり、R¹と

同一または相異なる。」、HO(O)NH-、R¹¹O(O)NH-、R¹²O(O)-、R¹³O(O)O-、R¹⁴O-、R¹⁵S(O)O-「R¹⁶は、O、Sまたは2を意味する。」、またはR¹⁷OO(O)-を意味する。

またR¹とR²は、お互いにO-位置に置換され、かつ一緒にあって、-(OH_n)_p-「pは3または4の整数を意味する。」、-O-(OH_n)_q-O-「qは、1または2の整数を意味する。」、-(OH_n)_rN(R¹⁸)-「rは2または3の整数を意味する。またR¹⁸は、水素原子または上述のR¹を意味する。」、-OH_n-N(R¹⁹)-(OH_n)_r-、-N(R¹⁸)-(OH_n)_q-N(R¹⁹)-「R¹⁸は、上述のR¹と同意味であり、R¹⁹とお互いに同一または相異なる。」または-OH_n-NH-NH-OH_n-を意味し、R¹とR²とによって置換された環と融合して縮合環を形成してもよい。また、この縮合環のR¹とR²部分は、不飽和化されていてもよい。または



「モ W は -O- または -S- を意味する。」
を意味していてもよい。

R' と R'' はお互いに同一または相異なり、そ
れぞれ上述の R'、炭素数 7 ないし 16 の飽和ま
たは不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基、
「M - Z - アルキレン」〔モは、飽和または不飽
和の直鎖のまたは分枝した炭素数 1 ないし 6
の脂肪族基、芳香族基またはアラルキル基を
意味し、アルキレン部分は、-O-, -S-, ま
たは -N(R'')〕、「R''」は、水素、R' または芳香族
基を意味する。」で中断されていてもよい。
またモは、-O-, -S- または -N(R'')- を
意味する。」を意味する。

または、R' と R'' は一緒にになって、R' によっ
て任意に置換された 1,2-エチレン基、1,3-
-ブロピレン基または 1,4-ブチレン基を意
味する。

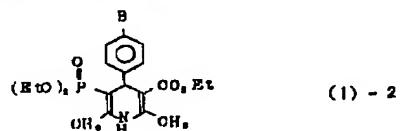
R' と R'' は、お互いに同一または相異なり、
それぞれ R'、置換されていてもよいフェニル
基または置換されていてもよいステリル基を

意味する。

X は、-OH = OH-, -OH = N-, -O- または
-S- を意味する。

Y は、-O(O)R'' 「R''」は、R', R'D-, R'S-,
A-N(R'')- 「R''」は、水素原子、上述の R' または
は置換されていてもよい芳香族基を意味する。
」または M - Z - アルキレン - O - を意味す
る。」または (R'CO)(R''CO)P(O)- 「R'', R''」は
上述の R'、R'' と同意味である。」を意味する。
「R', R'' とお互いに同一または異なる。」

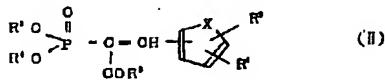
で示される化合物から、下記構造式 (I) - 2 に上
って示される化合物を除いた



〔式中、モは水素原子またはメトキシ基を意味
する。〕化合物群および塩基性の水素原子
を有する場合の一式式 (I) で示される化合物の

医学的に許容される塩。

(2) 一般式 (II)



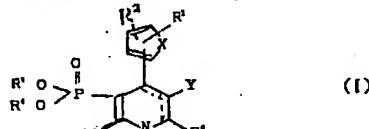
〔式中、X、R'、R''、R'、R'' および R'' は、上述の
一般式 (I) の説明と同じ意味である。〕

で示されるホスホネート導体と、一般式 (III)



〔式中、Y および R'' は、上述の一般式 (I) の説
明と同じ意味である。〕

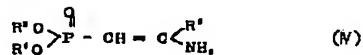
で示される化合物を反応させることを特徴と
する上述の一般式 (I)



で示されるジヒドロピリジン-5-ホスホネ

-ト導体の製造法。

(3) 一般式 (IV)



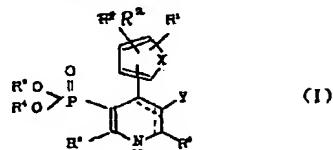
〔式中、R'、R'' および R'' は、上述の一般式 (I)
の説明と同じ意味である。〕

で示される化合物と一般式 (V)



〔式中、X、Y、R'、R'' および R'' は、上述の一般
式 (I) の説明と同じ意味である。〕

で示される化合物を反応させることを特徴と
する、上述の一般式 (I)

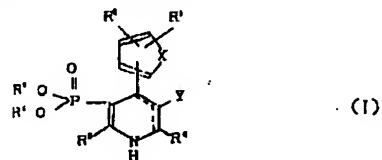


特開昭60- 69089(3)

で示されるジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の製造法。

3 発明の詳細な説明

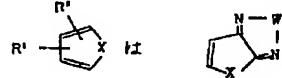
本発明は、一般式(I)



〔式中、R¹とR²は、お互いに同一または相異なり、それぞれ水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、^{ハフ}素原子、塩素原子、臭素原子、^{ハフ}素原子等のハログン原子、水酸基、ニトリル基、R³「R³は炭素数1ないし6の芳香族基によって置換されていてもよい飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基を意味する。」、アミノ基、R⁴NH-、R⁴(R⁴)NH-、「R⁴は、上述のR¹と同意味であり、R⁴と同一または相異なる。」、HO(O)NH-、R⁴O(O)NH-、R⁴O(O)-、R⁴O(O)O-、R⁴O-、R⁴O(O)O-

「R⁴は、1または2を意味する。」またはR⁴OO(O)-を意味する。

またR¹とR²は、お互いにo-位置に置換され、かつ一緒になって、-(CH₂)_p-「pは、5または4の整数を意味する。」、-O-(CH₂)_q-「qは、1または2の整数を意味する。」、-(CH₂)_rN(R⁵)-「rは、2または3の整数を意味する。またR⁵は、水素原子または上述のR¹を意味する。」、-OH、-N(R⁵)-(CH₂)_s-、-、-N(R⁵)-(CH₂)_tN(R⁵)-、「R⁵は、上述のR¹と同意味であり、R⁵と同一または相異なる。」または-OH、-NH-NH-OH、-を意味し、R¹とR²とによって置換された環と融合して縮合環を形成してもよい。また、この縮合環のR¹とR²部分は、不飽和化されていてもよい。または



「Wは-o-または-e-を意味する。」
~~する~~

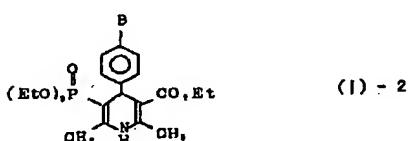
R³はR⁴と同一または相異なる、それぞれ上述のR¹、炭素数7ないし16の飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基、A-Z-アルキレン「Aは、飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した炭素数1ないし6の脂肪族基、芳香族基またはアラルキル基を意味しアルキレン部分は、-O-、-S-、または-N(R⁶)-、「R⁶は、水素、R⁶または芳香族基を意味する。」で中断されていてもよい。またZは、-O-、-S-または-N(R⁶)-を意味する。」
または、R³とR⁴は一緒にあって、R'ICより2で任意に置換された1,2-エチレン基、1,3-ブロビレン基または1,4-ブチレン基を意味する。

R⁴とR⁵は、お互いに同一または相異なる、それぞれR¹、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいステリル基を意味する。

Xは、-OH=OB-、-OH=N-、-O-または-S-を意味する。

Yは、-O(O)R⁷「R⁷は、R'、R'O-、R'S-、A-N(R⁸)-、「R⁸は水素原子、上述のR¹または置換されていてもよい芳香族基を意味する。」またはA-Z-アルキレン-O-を意味する。」、または(R⁹O)(R¹⁰O)P(O)-「R⁹、R¹⁰は上述のR¹、R²と同意味である。」
~~り、R⁹、R¹⁰とR¹、R²とR¹が互いに同一または異なる。~~

で示される化合物から、下記構造式(I)-2によって示される化合物を除いた



〔式中、Bは水素原子またはメトキシ基を意味する。〕

化合物群および塩基性の^{ハフ}素原子を有する場合の一般式(I)で示される化合物の医療的に許容されうる塩に関する発明である。

なお、一般式(I)で示される化合物には、光学異性体やジアステロマー等が存在する場合があるが、本発明は、これらおよびこれらのうちの塩基性の窒素原子を有する場合の化合物の医薬的に許容されうる塩も包含する。

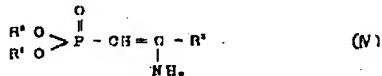
また、一般式(I)の式中、Yが(R¹O)(R¹O)P(O)-の場合は、1,4-ジヒドロピリジン誘導体と1,2-ジヒドロピリジン誘導体のいずれも本発明に含まれ、Yが(R¹O)(R¹O)P(O)-以外の場合は、1,4-ジヒドロピリジン誘導体のみが本発明に含まれる。

また、本発明は一般式(I)で示される化合物またはその塩の製造法に関するものである。

一般式(II)



[式中、XおよびR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]



[式中、R¹、R²およびR³は上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

で示されるホスホネート誘導体と一般式(V)



[式中、X、Y、R¹、R²およびR³は上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

で示される化合物を不活性溶媒中で反応させても得ることができる。原料化合物(IV)、(V)は、すでに既知であるか、又は未知であっても既存の技術を応用することによって β -ケトホスホネート誘導体とアンモニアの反応から得ることができる。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソアプロパンノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THF

で示されるホスホネート誘導体と一般式(II)



[式中、YおよびR¹は上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

で示される化合物を不活性溶媒中で反応させると一般式(I)で表わされるジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体を得ることができる。原料化合物(II)は既知の技術を応用することによって β -ケトホスホネート誘導体とアルデヒドとの反応から得ることができ、原料化合物(II)は対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料化合物(III)は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

また、一般式(I)で表わされるジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体は、一般式(M)

などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DMA、DMP、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエスチル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加熱することによって行なわれる。

1,4-ジヒドロピリジン類は、カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている（A. Fleckenstein, *Adv. Rev. Pharmacol.* ^V, *Toxicol.* ^V, 149～166 (1977) 参照）。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロピリジン類は5位がカルボン酸エスチル基に

よって置換されたものが大部分である。また、これらの1,4-ジヒドロピリジン類には、いろいろの副作用（たとえば心悸亢進、体液貯留等）があり、また、効力の持続時間も比較的短い。

本発明者らは、ジヒドロピリジン類について検討した。その結果、意外にも本発明化合物のジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体がカルシウム拮抗作用により心筋の収縮を抑制するだけでなく、既存のジヒドロピリジン類の上述の諸副作用を伴わないことを発見した。

本発明化合物の長所を下記した。

- 1) カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制するので、冠疾患、脳疾患および高血圧症の治療に使用する。
2) 毒性が低い。
 - 3) 利尿作用があるので、体液が貯留しにくく活性発現が容易である。
 - 4) 従来薬よりも効力の持続時間が長い。
- ヒドララジン(Hydralazine)のごとき血管拡張剤は、投与初期においては明確な降圧作用

を示すが、次第に増加する体液の貯留のため、その効果は減弱するので、単独で降圧剤として用いられることは少なく、利尿剤などと併用されることが多い。しかし、本発明化合物は本来の血管拡張作用と共に強い利尿作用を併せもつており（参考例3を参照）、この血管拡張剤の大きさを欠点をみどとに解決している。

また、本発明化合物は、既存の1,4-ジヒドロピリジン系薬剤であるニフェジピン(Nifedipine)やニカルジピン(Nicardipine)に比較して強い経口活性を有し（参考例2を参照）、毒性も低下している（参考例2を参照）等、数々の特長を備えており、医薬品の活性成分としての利用価値が極めて高い。

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体については、数件の文献に記載があるが、それらは本発明の構成を予測させるものではない。即ち、エ-アイ-ラズモフ(A. I. Razumov)らは、ジヒドロピリジン-4-アルキル-5-ホスホネート誘導体を合成し「ズルナルオ-

ブシチエイキミー(Ch. Obshch. Khem.)47, 1190~1191(1977)およびibid. 51, 547~552(1981)」。また、ファンケイイスライブ(Von K. Isseleit)らは、ジヒドロピリジン-4-アリル-5-ホスホネート誘導体〔さらに具体的には、ジエチル-2,6-ジメチル-4-フェニル-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホネートおよびジエチル-2,6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホネートの2種類のみの1,2-ジヒドロピリジン-4-アリル-5-ホスホネートである。〕を合成〔ジャーナルヒュールプラクティシェヒュミー(J. Prakt. Chem.)318巻, 207~220(1976)〕しているが、いずれの文献にも鎮理活性を予測させる記載はない。また、日本特許公報:特開昭58-26872号には、1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の記載があるが、この特許出願の明

細書には、1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体を具体的に合成した実施例の記載または具体的に試験した生理活性試験例の記載がない。本発明化合物は、上述のようにカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制するので、ほ乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能の希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または混布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または肺、直腸等内に使用するのに適した塗剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の質量に対して、本発明化合物を含有する量は約0.1～9.9.5%。~~本~~好ましくは約0.5～9.5%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の療效を含ませることができる。

本発明化合物を含有する標物の1日当たりの投与量は、治療する症状の種類と程度および個人差（年齢、性別、感受性等）によって異なる。静脉内投与による1日当たりの投与量は、体重1kg当たり活性成分0.001～1.0mg、好ましくは0.005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当たりの投与量は同様に、体重1kg当たり活性成分0.001～1.0mgである。また、腹、直腸等内に顆粒の形で投与する場合の1日当たりの投与量は、体重1kg当たり活性成分0.001～2.0mg、好ましくは0.005～

1.0mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～1.0%好ましくは0.1～2%である。これら1日当たりの投与量を必要に応じて、1日当たり2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

参考例1 モルモット摘出左心房筋におけるカルシウム拮抗作用

雄性モルモットを横臥後、摘出左心房標本を作製してマグネス液の栄養液中³⁷℃温浴し、その収縮反応を等尺性トランスジューサーを介して記録した。電気刺激により駆動した摘出左心房筋に塩化カルシウム溶液を累積的に添加し、用紙-収縮曲線を求めて対照群とした。別に同様の方法で被検化合物存在下にカルシウムイオンによる用紙-収縮曲線を求めて処置群とした。対照群と処置群の反応の違いから被検化合物のカルシウム拮抗作用を表わすpA₂値を算出した。表1に被検化合物及び公知のカルシウム拮抗薬

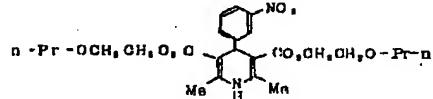
のpA₂値を示した。

表1 カルシウム収縮に対する拮抗作用の強さ

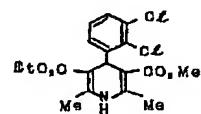
被検化合物(実施例番号)	pA ₂
1	3.8
2	3.8
3	3.2
4	3.5
5	3.2
6	2.9
7	3.4
15	2.8
14の塩酸塩	3.8
15の塩酸塩	3.6
16の塩酸塩	3.7
26の塩酸塩	3.2
30	3.3
32	3.4
対照化合物(注)	
ニルジピン	3.7
フェロジピン	3.9
BKF-24260	4.4
ニカルジピン	4.6

(注) 対照化合物の化学構造式

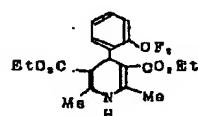
ニルジピン：



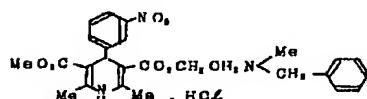
フェロジピン：



BKF-24260：



ニカルジピン：



参考例2 毒性検査試験

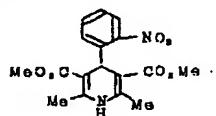
一群5匹のddYマウス(64週令)を用い腹腔内投与による7日後の致死率からリッヂフィールド・ウイルコクソン法によってLD₅₀を算出した。結果を表2に示した。

表2

被検化合物(実施例番号)	LD ₅₀ (mg/kg)
1	220
33	>1600
対照化合物(注)	
ニフェジピン	220
ニカルジピン	140

(注) 対照化合物の化学構造式

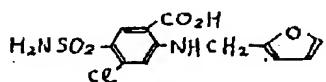
ニフェジピン：



ニカルジピン：表2の注を参照。

(注) 対照化合物の化学構造式

プロセミド：



参考例4 線口投与による降圧作用

自然発生高血圧ラット(BBR)に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非創血的に測定した。結果を表4に示した。

表4

被検化合物(実施例番号)	M.D. (注b) (mg/kg)
31	50*
1	25
14 の塩酸塩	10
16 の塩酸塩	5
17 の塩酸塩	5
18 の塩酸塩	40
20 の塩酸塩	25
22 の塩酸塩	25
対照化合物(注a)	
ニカルジピン	25

参考例5 利尿作用

(測定法)

SD系ラットを16時間絶食後、被検化合物を経口投与したのち水負荷(25ml/kg)し、直ちに代謝ケージに入れた。投与後4時間までの自然排尿を集めて計量し、Na⁺は蛍光光度計により測定した。結果を表3に示した。

表3

被検化合物(実施例番号)	M.E.D. (注a) (mg/kg)
30	20
29	5
31	5
1	5
38	20
28	10
対照化合物(注)	
プロセミド	10

a) Na⁺排泄量がコントロールに対し2倍以上になる時の用量

(注) a) 対照化合物の化学構造式：表2の注を参照。

b) 血圧を4時間以上にわたって10%以上低下させるのに必要な化合物の量

以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。

実施例1

ジエチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α-アセチル-2-クロロステリルホスホネート2.2gと2-アミノクロトン酸メチル1.1gをベンゼン2.0mlに溶解させて還流した。反応が進行するに従って生成する水は共沸脱水法によって除去した。3.8時間還流したのち溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：エタノール(V/V)=9:1)にて分割

表記化合物を単離したのち酢酸エチル・石油エーテルより再結すると無色結晶が得られた。

収量 15.8 g (収率 55%)

mp 13.5 ~ 14.4 °C

MS, % (強度比) 413 (5, M⁺) 375 (25)

302 (100)

NMR (CDCl₃) : δ 0.92 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.28 (6H, s), 3.60 (3H, s), 3.95 (4H, m), 5.15 (1H, d), 6.55 (1H, broad s), 6.8 ~ 7.6 (4H, m)

実施例 2

ジエチル 3 - エトキシカルボニル - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - ピリジン - 5 - ホスホネートの合成

実施例 1において 2 - アミノクロトン酸メチルの代りに 2 - アミノクロトン酸エチルを用いて同様の操作をして表記化合物を得た。

収率 4.2 %, 無色針状晶

mp 12.7 ~ 12.8 °C

MS, % (強度比) 288 (14) 316 (70) 317

(15) 334 (16) 390 (100) 427 (4, M⁺)

NMR (CDCl₃) : δ 7.46 ~ 6.88 (4H, m), 6.16, 6.10 (1H, broad s), 5.16 (1H, d, J=10 Hz), 4.20 ~ 5.15 (6H, m), 2.50 (6H, s), 1.37 ~ 0.82 (6H, m)

実施例 3

ジエチル 3 - イソプロポキシカルボニル - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - ピリジン - 5 - ホスホネートの合成

実施例 1において 2 - アミノクロトン酸メチルの代りに 2 - アミノクロトン酸イソプロピルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 5.7 %, 無色結晶

mp 13.8 ~ 13.9 °C

MS, % (強度比) 288 (32) 330 (100) 351 (17) 398 (11) 406 (11)

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 ~ 6.88 (4H, m), 5.21,

5.10 (1H, broad s), 4.78 ~ 5.30 (1H, m),

4.25 ~ 3.09 (5H, m), 2.30 (6H, s), 2.02 (6H, s), 1.42 ~ 0.84 (6H, m)

実施例 4

ジエチル 3 - イソブチロキシカルボニル - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - ピリジン - 5 - ホスホネートの合成

実施例 1において 2 - アミノクロトン酸メチルの代りに 2 - アミノクロトン酸イソブチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 2.2 %, 淡黄色結晶

mp 9.25 ~ 9.45 °C

MS, % (強度比) 288 (6) 344 (96) 345 (16) 418 (100) 419 (26)

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 ~ 6.86 (4H, m), 6.65, 6.54 (1H, broad s), 5.12 (1H, d, J=10 Hz), 4.27 ~ 3.56 (6H, m), 2.25 (6H, s), 1.96 (6H, s)

実施例 5

ジエチル 3 - ベンジルオキシカルボニル - 1,4

- ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - ピリジン - 5 - ホスホネートの合成

実施例 1において 2 - アミノクロトン酸メチルの代りに 2 - アミノクロトン酸ベンジルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 5.4 %, 淡黄色結晶

mp 14.7 ~ 15.05 °C

MS, % (強度比) 91 (35) 352 (10) 378 (100) 379 (18) 452 (42) 489 (5)

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 ~ 6.85 (10H, m), 6.76 ~ 6.52 (1H, broad s), 5.16 (1H, d, J=10 Hz), 6.04 (2H, s), 4.36 ~ 3.65 (4H, q, J=5 Hz), 2.25 (6H, s), 1.22 (5H, t, J=5 Hz), 0.86 (3H, t, J=5 Hz)

実施例 6

ジエチル 3 - (2 - メトキシエトキシカルボニル) - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - ピリジン - 5 - ホスホネートの合成

実施例 1において 2 - アミノクロトン酸メチ

ルの代りに2-アミノクロトン酸2-メトキシエチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

実施例7 収率 32%、油状物

MS.% (強度比) 144(5) 236(6) 320
(11) 346(100) 347(18) 422
(10) 457(3)
NMR(ODD₄) : 82.64~6.85(4H, m), 5.20
(1H, d, J=6Hz), 4.34~3.26(9H, m),
2.50(6H, s), 1.55(3H, t, J=5Hz),
0.94(3H, t, J=5Hz)

実施例8

ジエチル 3-(2-イソプロポキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-エトキシエチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 23%、油状物

MS.% (強度比) 360(100) 361(19) 434
(18) 436(18) 471(14)
NMR(ODD₄) : 82.70~6.84(4H, m), 5.20
(1H, d; J=8Hz), 4.40~3.06(10H, m),
2.50(6H, s), 1.57~0.85(9H, m)

実施例9

ジエチル 3-(2-イソプロポキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-エトキシエチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

実施例10 収率 35%、黄色油状物

MS.% (強度比) 574(100) 575(18) 450
(10) 485(7)
NMR(ODD₄) : 82.55~6.70(4H, m), 5.34~
5.01(1H, m), 4.29~3.04(9H, m), 2.28

(6H, s), 1.50~0.57(12H, m)

実施例11

ジエチル 3-(2-イソブロキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-イソブロキシエチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

実施例12 収率 23%、黄色油状物

MS.% (強度比) 57(30) 288(12) 317
(15) 389(100) 390(18) 463
(69) 500(5, M⁺-1)
NMR(ODD₄) : 82.67~6.72(4H, m), 5.14(1H, d, J=7Hz), 4.27~3.04(10H, m),
1.50~0.78(13H, m)

実施例13

ジエチル 3-(2-ベンジルオキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-

4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-ベンジルオキシエチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

実施例14 収率 32%、黄色油状物

MS.% (強度比) 91(30) 398(15) 422
(100) 423(25) 496(30) 498
(11) 533(5, M⁺)
NMR(ODD₄) : 82.80~6.89(10H, m), 5.20
(1H, d, J=8Hz), 4.46(2H, s),
4.34~3.46(8H, m), 2.31(6H, s),
1.12~0.82(6H, m)

実施例15

ジエチル 3-(2-(2-エトキシエトキシ)-エトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチ

特開昭60-69089(10)

ルの代りに2-アミノクロトン酸2-(2-エトキシエトキシ)エチルを用いて同様の操作をして製品化合物が得られた。

収率 41%、黄色油状物

MS, % (強度比) $\frac{406(20)}{405(100)}$ 481(3) 516
(2, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.61~6.94(4H, m), 6.62~
6.48(1H, broad s), 5.24(1H, d, J=10Hz), 4.46~3.46(14H, m), 2.56(6H, s), 1.62~0.80(9H, m)

実施例 12

1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ピリジン-3,5-ジホスホネート及びテトラエチル 1,2-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ピリジン-2,5-ジホスホネートの合成
ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネート 2.82g とジエチル 2-アミノプロペニルホスホネート 2.99g をトルエン 2.0ml に溶解し 6 時間還流しながら共沸により生成していく水分を除去した。減圧下溶媒を留去したち、

¹H NMR 5.0 ppm までの低沸物を留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液酢酸エチル: エタノール = 4:1)で分離すると、はじめ 1,2-ジヒドロ体が溶出 (Rf 値 0.7) し、その後 1,4-ジヒドロ体が溶出 (Rf 値 0.6) した。

1,4-ジヒドロ体：

収率 28%、黄色油状物

MS, % (強度比) 520(16) 580(100) 381
(18) 457(8)

NMR(CDCl₃) : δ 7.45~6.89(5H, m), 4.50(1H, t, J=10Hz), 4.22~3.17(8H, m), 2.22(6H, d, J=3Hz), 1.21(6H, t, J=8Hz), 0.95(6H, t, J=8Hz)

1,2-ジヒドロ体：

収率 14%、黄色油状物

MS, % (強度比) 519(100) 520(52) 457(6)

実施例 13

テトラエチル 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビ

リジン-3,5-ジホスホネート及びテトラエチル 1,2-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-3,5-ジホスホネートの合成

実施例 12において、ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネートの代りにジエチル α-アセチル-(3-トリフルオロメチルステリル)-ホスホネートを用いて同様の操作をして製品化合物が得られた。

1,4-ジヒドロ体：

収率 60%、黄色油状物

Rf 0.4 (シリカゲル薄層、展開液、酢酸エチル: エタノール = 5:1)

MS, % (強度比) 580(100) 581(18) 588
(57) 496(11) 525(26)

NMR(CDCl₃) : δ 7.60~7.18(4H, m), 5.57(1H, broads), 4.45(1H, t, J=11Hz), 4.24~3.20(8H, m), 2.26(6H, d, J=4Hz), 1.43~0.79(12H, m)

1,2-ジヒドロ体：

収率 18%、黄色油状物

Rf 0.6 (シリカゲル薄層、展開液、酢酸エチル: エタノール = 5:1)

MS, % (強度比) 566(25) 580(52) 588(100) 496(34) 525(80)

実施例 14

ジエチル 3-(β-ベンジル-β-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-3-ホスホネートの合成

ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネート 1.41g と 2-アミノクロトン酸-β-(β-ベンジル-β-メチルアミノ)エチル 1.24g をトルエン 3.0ml に溶解し、10 時間還流した。この間、生成する水は共沸脱水法によって除去した。減圧下で溶媒を留去して、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して製品化合物を得た。

収率 54%、黄色油状物

MS, % (強度比) 134(88) 147(100) 148

特開昭60-69089(11)

(9R) 288(96) 512(60)

NMR(CDCl₃) : δ 7.40~7.05(10H, m), 6.58,
6.54(1H, broad s), 4.68(1H, d, J=12Hz),
4.51~5.60(6H, m), 5.49(2H, s),
2.64(2H, t, J=8Hz), 2.28(6H, s),
2.19(3H, s), 1.45~0.88(6H, m)

上記化合物を EtOH に溶解し、50% HOD-EtOH を加えて減圧下溶媒を留去すると塩酸塩が得られた。

対応するジエチル α -アセチル-置換ステリルホスホネートを用いて、実施例14と同様の操作を行うことにより、実施例15~24の化合物が得られた。

実施例 15

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-

-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 33%, 黄色油状物

M.H.% (強度比) 91(14) 166(58) 167

(100) 540(7) 557(2)

NMR(CDCl₃) : δ 7.40~7.07(10H, m), 6.12(1H, broad s), 4.86(1H, d, J=8Hz),
4.58~5.52(6H, m), 5.50(2H, s), 2.55(2H, t, J=7Hz), 2.44(5H, s), 2.39(3H, s),
2.20(3H, s), 1.56~0.92(6H, m)

実施例 16

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 41%, 黄色油状物

M.H.% (強度比) 154(75) 147(100) 148

(40) 288(10) 580(8)

NMR(CDCl₃) : δ 7.62~7.15(10H, m), 6.55(1H, broad s), 4.77(1H, d, J=11Hz),
4.25~5.55(6H, m), 5.48(2H, s), 2.62(2H, t, J=7Hz), 2.50(5H, s), 2.25(3H, s),
1.35~0.80(6H, m)

実施例 17

148(55) 288(12) 546(14)

NMR(CDCl₃) : δ 7.56~6.98(10H, m), 6.05(1H, broad s), 4.68(1H, d, J=12Hz),
4.27~5.55(6H, m), 5.49(2H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 2.29(5H, s), 2.26(3H, s),
2.20(3H, s), 1.57~0.88(6H, m)

実施例 18

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-

-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 58%, 棕色油状物

M.H.% (強度比) 91(54) 154(100) 148

(92) 288(50) 435(58) 526(15)

NMR(CDCl₃) : δ 7.53~6.89(10H, m), 5.92(1H, broad s), 4.86(1H, d, J=12Hz),
4.27~2.90(6H, m), 5.45(2H, s), 2.60(2H, t, J=7Hz), 2.50(6H, s), 2.16(3H, s),
1.57~0.80(6H, m)

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-

-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-

-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 60%, 黄色油状物

M.H.% (強度比) 154(57) 147(100)

148(75) 288(58) 598(14)

546(10)

NMR(CDCl₃) : δ 7.56~6.80(10H, m), 5.13(1H, d, J=10Hz), 4.50~3.07(6H, m),
3.42(2H, s), 2.61(2H, t, J=7Hz),
2.25(6H, s), 2.12(3H, s), 1.25(5H, t, J=8Hz),
0.87(5H, t, J=8Hz)

実施例 19

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-

-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 56%, 黄色油状物

M.H.% (強度比) 154(50) 147(100)

特開昭69089(12)

実施例 2.0

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 5.5%, 黄色油状物

MS, % (強度比) 134(65) 147(100) 148(92) 288(61) 578(50) 435(25) 526(25)

NMR($CDCl_3$) : 8.725(5H, s), 7.16~6.80(4H, m), 6.50(1H, broad s), 4.65(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.31~3.16(6H, m), 3.49(2H, s), 2.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 2.19(3H, s), 1.20~0.88(6H, m)

実施例 2.1

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 5.4%, 黄色油状物

(2H, s), 2.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.24(6H, s), 7.20(5H, s), 1.23(5H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.09(5H, t, $J=8\text{Hz}$)

実施例 2.3

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-フリル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 4.9%

MS, % (強度比) 134(86) 147(100) 148(81) 218(17) 502(25)

NMR($CDCl_3$) : 8.725(5H, s), 7.16(1H, broad s), 6.20(1H, broad s), 6.22~6.10(1H, m), 6.06~5.93(1H, m), 4.88(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.09~3.56(4H, m), 3.61(2H, s), 2.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(5H, s), 2.23(6H, s), 1.22(5H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.11(3H, t, $J=7\text{Hz}$)

MS, % (強度比) 134(72) 147(100) 148(80) 288(56) 578(40) 435(18) 526(20)

NMR($CDCl_3$) : 8.746~6.84(10H, m), 6.12(1H, broad s), 4.63(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.51~3.14(6H, m), 3.49(2H, s), 2.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.28(5H, s), 2.22(5H, s), 2.20(3H, s), 1.57~0.85(6H, m)

実施例 2.2

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-メトキシフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 5.4%, 黄色油状物

MS, % (強度比) 134(68) 147(95) 148(100) 288(87) 595(70) 435(58) 542(25)

NMR($CDCl_3$) : 8.758~6.68(10H, m), 5.95(1H, broad s), 5.03(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.25~3.07(6H, m), 3.71(3H, s), 5.49

実施例 2.4

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ビリジル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 4.0%

MS, % (強度比) 91(51) 148(100) 288(90) 567(58) 435(35) 515(8)

NMR($CDCl_3$) : 8.870~8.52(2H, m), 7.54~6.87(2H, m), 7.20(5H, s), 4.91(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.29~3.55(6H, m), 3.44(2H, s), 2.57(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.20(3H, s), 2.13(3H, s), 2.11(3H, s), 1.50~0.84(6H, m)

実施例 2.5

ジエチル 3-(N,N-ジメチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α -アセチル-ステリルホスホスホネート 1.97 g (7 mmole) 及び 2-アミノクロトン酸 β - (N, N-ジメチルアミノエチルエスチル) 1.72 g (1.0 mmole) をベンゼン 2.0 ml に溶解させ 5.0 時間還流した。この間生成する水は共沸脱水法によって除去した。減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。

収率 7.6 %, 無色結晶, mp 138~140 °C

NMR(CDCl₃) : δ 7.58~6.94 (5H, m), 6.86 (1H, broad s), 4.67 (1H, d, J=11 Hz), 4.11 (2H, t, J=7 Hz), 3.95~3.24 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7 Hz), 2.22 (12H, s), 1.10 (5H, t, J=7 Hz), 0.99 (3H, t, J=7 Hz)

対応するジエチル α -アセチル-置換ステリルホスホネートを用いて実施例 2.5 と同様の操作を行うことにより実施例 2.6~2.7 の化合物が得られた。

(42) 359(21) 396(23) 470(7)
NMR(CDCl₃) : 8.754~7.07 (4H, m), 6.25 (1H, broad s), 4.56 (1H, d, J=8 Hz), 4.29~3.54 (6H, m); 2.50 (2H, t, J=4 Hz), 2.50 (3H, s), 2.21 (9H, s), 1.41~0.87 (6H, s)

実施例 2.8

ジエチル 5-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α -アセチル-ステリルホスホネート 1.82 g (6.45 mmole) 及び 2-アミノクロトン酸メチル 1.15 g (1.0 mmole) をエタノール 1.0 ml に溶解させ 5 時間 5.0 °C に保つた。減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって分離し、エタノール \rightarrow キサンから残渣を再結晶した。

収率 6.1 %, 無色結晶, mp 145~148 °C
MS. % (強度比) 242(14) 274(11) 502

実施例 2.6

ジエチル 5-(N, N-ジメチル- β -アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

収率 5.4 %

MS. % (強度比) 71(100) 72(54) 288 (22) 452(17) 504(16)

NMR(CDCl₃) : 8.770~7.44 (4H, m), 6.46 (1H, broad s), 4.76 (1H, d, J=7 Hz), 4.34~3.44 (6H, m), 2.52 (2H, t, J=6 Hz), 2.35 (3H, s), 2.23 (9H, s), 1.45~0.85 (6H, m)

実施例 2.7

ジエチル 5-(N, N-ジメチルアミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(5-クロロフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

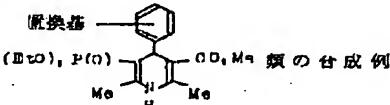
収率 5.6 %

MS. % (強度比) 71(100) 72(97) 288

(100) 503(15) 579(9)

NMR(CDCl₃) : 8.740~7.05 (5H, m), 5.91 (1H, broad s), 4.69 (1H, d, J=11 Hz), 5.93~5.52 (4H, m), 3.63 (3H, s), 2.51 (6H, s), 1.25 (3H, t, J=8 Hz), 1.00 (5H, t, J=8 Hz)

以下、下表に示す条件で実施例 2.8 と同様な操作を行うことによって目的とするジエチル 5-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-置換フェニル-ビリジン-5-ホスホネートが得られた。



実施例 番号	置換基	反応条件			物性 (mp, °C)
		溶媒	温度 (°C)	時間 (hr)	
2.9	$n\text{-NO}_2$, Bu_4N^+	50	52		淡黄色針状品 (162~163.5)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 254(65) 270(26) 302(52) 407(100) 424(11)

NMR(CDCl₃) : δ 2.78~7.12(4H, m), 6.86(1H, broad s), 5.48(1H, d, J=6Hz), 4.59~5.10(4H, m), 3.50(3H, s); 2.54(5H, d, J=2Hz), 2.22(3H, s), 1.51(5H, t, J=5Hz), 0.77(5H, t, J=5Hz)

5.0 m-NO₂, EtOH 遷流 16 黄色針状品
(168~169)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 302(100) 407(58) 424(12)

NMR(CDCl₃) : δ 8.26~7.10(4H, m), 6.65(1H, broad s), 4.80(1H, d, J=7Hz), 4.21~5.47(4H, m), 3.61(3H, s), 2.50(6H, s), 1.52~0.84(6H, m)

5.1 o-OF₃, EtOH 遷流 20 無色針状品
(154~156)

5.5 m-Cl ベンゼン 遷流 10 無色針状品
(165~166)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 274(10) 276(9) 302(100)
503(16) 415(9)

NMR(CDCl₃) : δ 7.36~6.84(4H, m), 4.68(1H, d, J=12Hz), 4.20~3.41(4H, m), 3.62(3H, s), 2.28(3H, s), 1.49~0.86(6H, m)

5.4 o-F ベンゼン 遷流 41 黄色油状物

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 260(62) 302(100), 368(43), 597(52)

NMR(CDCl₃) : δ 7.43~6.72(4H, m), 6.05(1H, broad s), 4.98(1H, d, J=12Hz), 4.22~5.30(4H, m), 3.60(3H, s), 2.29(6H, s), 1.40~0.86(6H, m)

5.5 m-F ベンゼン 遷流 12 淡青色結晶
(147~150)

特開昭60-169089(14)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 274(11) 302(100) 510(31) 588(5) 447(3)

NMR(CDCl₃) : δ 7.68~7.57(4H, m), 6.50(1H, broad s), 5.41(1H, d, J=10Hz), 4.51~5.07(4H, m), 3.64(3H, s), 2.47(3H, d, J=4Hz), 2.41(5H, s), 1.40(5H, t, J=8Hz), 0.92(5H, t, J=8Hz)

5.2 m-OP₃ ベンゼン 遷流 7 淡黄色針状品
(165~168)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 224(17) 302(100) 305(6) 418(10) 447(10)

NMR(CDCl₃) : δ 7.44~7.25(4H, m), 4.79(1H, broad s), 4.25~3.38(4H, m), 3.64(5H, s), 2.51(5H, s), 2.27(5H, d, J=4Hz), 1.25(3H, t, J=8Hz), 1.05(5H, t, J=8Hz)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 260(14) 302(100) 505(15) 597(8)

NMR(CDCl₃) : δ 7.50~6.49(4H, m), 4.66(2H, d, J=10Hz), 3.97~3.22(4H, m), 3.58(5H, s), 2.24(6H, s), 1.57~0.85(6H, m)

5.6 2,5-ジクロロ ベンゼン 遷流 54 無色プリズム
(182~184.5)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 302(100) 354(9) 410(8.5) 412(54)

NMR(CDCl₃) : δ 7.50~7.00(4H, m), 6.11(1H, broad s), 5.26(1H, d, J=6Hz), 4.17~5.56(4H, m), 3.53(5H, s), 2.53(6H, s), 1.55(5H, t, J=7Hz), 0.98(5H, t, J=7Hz)

5.7 3,4-ジクロロ ベンゼン 遷流 56 枯黄色結晶
(159~160)

特開昭60-69049(15)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 274(11) 502(100) 503
(16) 510(12) 418(8) 447(8)
NMR(CDCl₃) : 8.257~6.14(4H, m), 6.15(1H,
broad s), 4.68(1H, d, J=12Hz), 4.09~
3.45(4H, m), 3.65(3H, s), 2.51(3H, s),
2.26(5H, d, J=5Hz), 1.24(5H, t, J=8Hz),
1.08(5H, t, J=8Hz)

実施例 3 8

ジエチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(ロ-メトキシフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ロ-メトキシベンズアルデヒド24.9(20mmole), ジエチル アセトニルホスホネート 5.88g(20mmole) 及びビペリジン0.1mlをベンゼン50mlに溶解して15時間還流したのち2-アミノクロトン酸メチル2.53g(2.2mmole)を加えて更に34時間還流した。この間生成する水は共沸脱水法によって除去した。

減圧下で溶媒を留去し、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めこれを濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 4.0%, 無色針状品, mp 178°C

MS, % (強度比) 272(25) 502(100) 580
(16) 409(12)
NMR(CDCl₃) : 8.245~6.56(4H, m), 5.12(1H, d, J=7Hz), 4.26~3.40(4H, m), 3.84(3H, s), 3.66(3H, s), 2.50(6H, s), 1.54(3H, t, J=5Hz) 1.00(5H, t, J=5Hz)

実施例 3 9

ジエチル 3-メトキカルボニル-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4,6-ジフェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジエチル ロ-ベンゾイル-ステリルホスホネート0.62g(1.0mmole)と2-アミノクロトン酸メチル0.21g(1.8mmole)をエタノール10mlに溶解し、44時間還流した。

溶媒を減圧下で留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残渣をEtOH-石油エーテルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 1.8%, 無色針状品, mp 202°C
MS, % (強度比) 304(42) 564(100) 565
(21) 412(17) 441(20)
NMR(CDCl₃) : 8.258~7.00(10H, m), 6.14(1H, broad s), 4.94(1H, d, J=7Hz), 3.90~3.05(4H, m), 3.61(3H, s), 2.50(6H, s), 1.17~0.68(6H, m)

実施例 4 0

ジエチル 3-メトキカルボニル-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-フェニル-6-ステリル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジエチル α-オクタノモイル-ステリルホスホネート1.21gを2-アミノクロトン酸メチル0.5gをエタノール10mlに溶解させ14時間還流した。溶媒を減圧下で留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を

含む分画を集めて濃縮し、残渣をEtOH-石油エーテルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 2.8%, 無色針状品, mp 186~187°C
MS, % (強度比) 220(9) 252(8) 530(67)
590(100) 591(24) 467(51)
NMR(CDCl₃) : 8.295(1H, d, J=9Hz), 7.60~7.05(5H, m), 6.91(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, broad s), 4.85(1H, d, J=12Hz), 4.11~3.30(4H, m), 3.66(3H, s), 2.42(5H, s), 1.22(5H, t, J=8Hz), 1.00(3H, t, J=8Hz)

実施例 4 1

ジエチル 3-エトキカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジエチル β-アセチル-ステリルホスホネート2.5g, 2-アミノクロトン酸エチル1.5gをベンゼン20mlに溶解し9時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロ

特開昭60- 69089(16)

マトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサンより再結して表記化合物を得た。

収率 7.9%, 無色ブリズム品, mp 144~145°C
M.H. % (強度比) 516(100) 517(16) 524
(10) 432(11) 461(9)
NMR(CDCl₃) : δ 7.65~7.28(4H, m), 6.80(1
H, broad s), 4.77(1H, d, J=1.0Hz),
4.30~3.41(6H, m), 2.29(6H, s), 1.41
~0.83(9H, m)

実施例 4-2

ジメチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジメチル α-アセチル-ステリルホスホネート 1g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.46g をトルエン 10 mL に溶解し、8時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

記化合物を得た。

収率 5.2%, 無色針状品, mp 198~199°C
M.H. % (強度比) 549(24) 274(100)
NMR(CDCl₃) : δ 7.5~7(5H, m), 6.6(1H,
broad s), 4.62(1H, d, J=1.0Hz), 3.61
(3H, s), 3.50(3H, d, J=1.2Hz), 3.21
(3H, d, J=1.2Hz), 2.5(3H, s), 2.23(3
H, d, J=2Hz)

実施例 4-3

ジイソプロピル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジイソプロピル α-アセチル-ステリルホスホネート 1g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.46g をトルエン 10 mL に溶解し 60 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

収率 6.9%, 無色針状品, mp 178°C

M.H. % (強度比) 407(21) 364(50) 530
(100) 246(70)
NMR(CDCl₃) : δ 7.5~7.0(5H, m), 5.7(1H,
broad s), 4.5(1H, d, J=1.0Hz), 4.8~
5.9(2H, m), 3.8(3H, s), 2.22(5H, s),
2.2(5H, d, J=2Hz), 0.9~1.3(6H, m)

実施例 4-4

0-メチル-β-エチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
0-メチル-β-エチル α-アセチル-ステリルホスホネート 0.55g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.25g をトルエン 5 mL に溶解し 18 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

収率 6.1%, 無色ブリズム品, mp 154~157°C
M.H. % (強度比) 565(10) 288(100) 242

(15)

NMR(CDCl₃) : δ 7.7~7.5(5H, m), 6.2(1H,
broad s), 4.63(1H, d, J=1.0Hz),
4.1~3.5(2H, m), 3.6(3H, s), 3.48(
3/2H, d, J=1.0Hz), 3.2(3/2H, d, J=
1.0Hz), 2.5(3H, s), 2.27(3H, d, J=
2Hz), 1.24(3/2H, t, J=8Hz), 1.0
(3/2H, t, J=8Hz)

実施例 4-5

0-ヘキシル-β-メチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

0-ヘキシル-β-メチル α-アセチル-ステリルホスホネート 0.66g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.26g をトルエン 5 mL に溶解し 15 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、目的物を含む分画を集めて濃縮して表記化合物を得た。

収率 5.9%, 黄色油状物

MS, ³¹PC (強度比) 42.1(10) 34.4(100) 26.0
(24)

NMR(¹H, CDCl₃) : δ 7.6~7.0(5H, m), 6.95(1H, d, J=4Hz), 4.67(1H, d, J=10Hz), 4.0~3.4(2H, m), 3.6(3H, d, J=0.7Hz), 3.48(5/2H, d, J=10Hz), 3.24(5/2H, d, J=2Hz), 1.7~0.5(11H, m), 2.3(3H, s), 2.24(3H, d, J=2Hz);

特許出願人 日産化学工業株式会社

手続補正書

昭和59年 6月 13日

特許庁長官 若杉和夫

1. 事件の表示

昭和58年特許願第177710号

2. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田駿河町5丁目7番地1

名称 (596) 日産化学工業株式会社

代表者 草野操

(連絡先電話番号 0474-65-1111)



4. 補正命令の日付

自発補正

5. 補正の対象

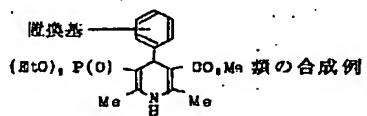
明細書の発明の詳細な説明の欄



6. 補正の内容

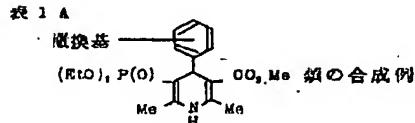
(1) 明細書の第50頁の第7行の「...下表...」を表1A...に変更する。

(2) 明細書第50頁の第12行から表の上部までの



を

「



に変更する。

(3) 明細書の第65頁の発明の詳細な説明の文末の次の行(特許出願人の上部)に下記文章を挿入する。

実施例46~83

実施例45のO-ヘキシル-O'-メチル-O-アセチル-ステリル-ホスホネートの換りに表2A-1のR¹, R²によって示される各種のO-R¹-O'-R² O-アセチル-ステリルホスホネート[(R¹O)(R²O)P(O)O-C(OC(OC)CH₃)₂-CH-置換基]を使用し、還流時間を表2A-1に示したようにした。他の原料、原料のセル比、反応のモルスケール、反応溶媒、後処理法等を実施例45の方法に準じて、O-R¹-O'-R² 5-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-置換または無置換フェニル-ピリジン-5-ホスホネートを合成した。

合成の結果を表2A-1に示した合成取得物のスペクトルを表2A-2に示した。

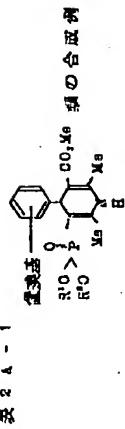


表2A-1

実験例 番号	R ¹	R ²	測定値 (hr)	測定時間 収率 (%)	性状	融点 (°C)	実施例の 再結晶法	
							エチルの 再結晶法	再結晶法
46	Me	Me	0-30 ₁	4.5	黄色針状晶	192-198	EtOH-340	4.6
47	-	-	n-NO ₂	5	黄色油状物	220-224	-	4.7
48	-	-	o-ClF ₃	4.8	黄色油状物	-	-	4.8
49	-	-	n-ClF ₃	5	無色針状晶	181-183	-	4.9
50	-	-	o-Cl ₂	20	55	221-222	EtOH-403	5.0
51	-	-	m-Cl ₂	12	45	無色油晶	236-207	EtOH-374
52	-	-	o-Cl ₂ O	24	11	無色針状晶	200-204	EtOH-210
53	-	-	-	20	10	茶色针状晶	200-202	-
54	Bt	-	o-NO ₂	10.5	23	無色油晶	150-152	AcOEt-ヘキサン
55	-	-	n-NO ₂	3	61	無色針状晶	170-173	トルエン
56	-	-	o-Cl ₂	18	50	淡黄色油状物	170-171	AcOEt-ヘキサン
57	-	-	o-Cl ₂	6.5	86	無色針状晶	169-170	-
58	n-Bu	-	日	20	45	黄色油状物	-	5.7
59	-	-	n-NO ₂	17	54	無色針状晶	147-149	AcOEt
60	-	-	o-Cl ₂	18	23	黄色油状物	115-116	AcOEt
61	-	-	o-ClF ₃	17	71	淡黄色针状晶	-	6.0
62	-	-	o-Cl ₂	17	65	黄色油状物	92-103	EtOH-35.0
63	-	-	m-Cl ₂	9	70	無色油状晶	-	6.3
64	n-Hex	-	o-NO ₂	6.0	54	黄色油状物	-	6.4
65	-	-	m-NO ₂	4.0	60	黄色针状晶	155-156	EtOH-340
66	-	-	o-Cl ₂	52	黄色油状物	-	-	6.5
67	-	-	n-ClF ₃	7.0	53	無色油状物	84-85	-
68	-	-	o-Cl ₂	4	53	無色油状物	-	6.6
69	-	-	m-Cl ₂	15	50	無色针状晶	91-92	-
70	n-Oct	-	日	17	62	黄色油状物	-	6.6
71	-	-	o-NO ₂	5.5	34	-	-	6.7
72	-	-	n-NO ₂	5.5	56	淡黄色油晶	117-121	AcOEt-ヘキサン
73	-	-	o-Cl ₂	19	66	無色油状物	90-93	-
74	-	-	o-Cl ₂	24	51	黄色油状物	-	6.9
75	-	-	m-Cl ₂	2.4	74	固体	-	7.0
76	n-C ₆ H ₅ Z	-	o-Cl ₂	1.0	64	淡黄色油状物	-	7.5
77	n-Az	Bt	o-Cl ₂	10	41	黄色半固体	-	7.6
78	n-Bu	Bt	o-Cl ₂	1.0	22	黄色油状物	140-141	EtOH-374
79	1-Pr	1-Pr	n-NO ₂	4.4	21	白色粉末	203-204	EtOH
80	-	-	o-ClF ₃	6.0	35	淡黄色针状晶	187-188	AcOEt-ヘキサン
81	-	-	m-Cl ₂	12	39	-	-	8.1
82	-	-	o-Cl ₂	28	12	-	171-172	-
83	-	-	m-Cl ₂	14	24	-	172-173	-

表2A-2 表2A-1に示した化合物のスペクトル

(実施例46)

MS, % (強度比) 254(52) 270(33) 274.

(47) 352(45) 379(100) 59.6

(10, M⁺)NMR(CDOD₄) : δ 7.96~7.10(5H, m), 5.47(1H, d, J=9Hz), 4.03~2.80(9H, m), 2.50~2.26(6H, m)

(実施例47)

MS, % (強度比) 274(100) 379(13) 596
(5, M⁺)NMR(CDOD₄) : δ 8.51~7.25(4H, m), 4.79(1H, d, J=10Hz), 3.62(3H, s), 3.55(3H, d, J=12Hz), 3.45(3H, d, J=12Hz); 2.60~2.18(6H, m)

(実施例48)

MS, % (強度比) 274(100) 510(16) 419
(4, M⁺)NMR(CDOD₄) : δ 2.75~6.75(5H, m), 5.18(1H, s)

d, J=10Hz), 3.64(3H, d, J=12Hz), 3.55(3H, s), 3.00(5H, d, J=12Hz), 2.56~2.10(6H, m)

(実施例49)

MS, % (強度比) 274(100) 275(14) 419
(6, M⁺)NMR(CDOD₄) : δ 7.60~7.20(4H, m), 6.54~6.40(1H, broad s), 4.70(1H, d, J=7Hz), 3.60(3H, s), 3.50(3H, d, J=8Hz), 3.25(3H, d, J=8Hz), 2.52~2.21(6H, m)

(実施例50)

MS, % (強度比) 274(100) 350(12) 385
(3)NMR(CDOD₄) : δ 7.6~6.8(4H, m), 6.25(1H, broad s), 5.1(1H, d, J=10Hz), 3.55(3H, s), 3.6(3H, d, J=11Hz), 3.1(3H, d, J=11Hz), 2.4~2.2(6H)

(実施例51)

特開昭60-63089 (19)

MH, % (強度比) 274(100) 275(14) 385
(6, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.50~6.96(4H, m), 6.55~
6.53(1H, broad s'), 4.64(1H, d, J=7Hz),
5.61(3H, s), 5.52(3H, d, J=7Hz), 2.55~
2.11(6H, m)

(実施例52)

MH, % (強度比) 272(15) 274(100) 365
(10) 581(15, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.50~6.32(5H, m), 4.99(1
H, d, J=10Hz), 3.77(5H, s), 3.57
(3H, s), 3.55(3H, d, J=11Hz), 3.12
(3H, d, J=11Hz), 2.22(6H, s)

(実施例53)

MH, % (強度比) 232(100) 235(16) 282
(56) 541(51, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.50~7.15(2H, m), 6.48~
6.04(2H, m), 4.94(1H, d, J=10Hz),

(5, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.6~6.6(4H, m), 6.1(1H, s),
5.1(1H, d, J=9Hz), 4.3~2.8(11H, m),
2.25(6H, s), 1.5~0.7(3H, m)

(実施例57)

MH, % (強度比) 260(18) 288(100) 399
(4, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.5~6.9(4H, m), 6.1(1H,
broad s), 4.6(1H, d, J=10Hz), 4.2~3.0
(11H, m), 2.3(3H, s), 2.25(3H, d, J=
2Hz), 1.4~0.9(3H, m)

(実施例58)

MH, % (強度比) 242(20) 260(23) 316
(100) 395(10, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.56~7.00(5H, m), 4.74(1H,
d, J=10Hz), 4.30~3.06(8H, m), 2.55~
2.10(6H, m), 1.78~0.65(7H, m)

(実施例59)

MH, % (強度比) 260(18) 316(100) 421

δ7.3(3H, s), 5.68(3H, d, J=12Hz),
3.51(3H, d, J=12Hz), 2.52~2.21(6
H, m)

(実施例54)

MH, % (強度比) 254(40) 395(100)
410(10, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ8.0~7.0(4H, m), 5.9(1H, s),
5.6(1H, d, J=10Hz), 4.2~2.5(11H,
m), 2.2(3H, d, J=2Hz), 2.18(3H, s),
1.6~0.5(3H, m)

(実施例55)

MH, % (強度比) 268(100) 392(23) 410
(8, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ8.1~7.0(4H, m), 6.5(1H, s),
4.9(1H, d, J=10Hz), 4.1~3.0(11H, m),
2.45(3H, s), 2.40(3H, d, J=2Hz),
1.5~1.0(5H, m)

(実施例56)

MH, % (強度比) 260(12) 288(100) 399

(39) 438(12, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ8.28~7.15(4H, m), 4.84(1H,
d, J=10Hz), 4.00~3.14(5H, m), 3.62
(3H, s), 2.57~2.15(6H, m), 1.74~
0.57(7H, m)

(実施例60)

MH, % (強度比) 260(21) 310(30) 316
(100) 461(3, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ8.14~7.00(4H, m), 5.25(1H,
d, J=10Hz), 4.34~3.04(8H, m), 2.52
~2.07(6H, m), 1.86~0.65(7H, m)

(実施例61)

MH, % (強度比) 260(18) 316(100) 461
(10, M⁺)

NMR(ODOL₄) : δ7.78~7.14(4H, m), 4.85(1H,
d, J=10Hz), 4.10~3.18(5H, m), 3.64
(3H, s), 2.56~2.14(6H, m), 1.73~
0.60(7H, m)

特開昭60-690889(20)

(実施例62)

MS, %_E (強度比) 260(19) 260(20) 316
(100) 427(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.61~6.87(4H, m), 5.15(1H,
d, J=1.0Hz), 4.11~3.02(5H, m), 5.49
(5H, s), 2.26(6H, s), 1.88~0.62(7H,
m)

(実施例63)

MS, %_E (強度比) 260(19) 316(100) 427
(100, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.45~6.82(4H, m), 4.68(1H,
d, J=1.0Hz), 4.20~3.11(5H, m), 3.08
(5H, s), 2.71~1.94(6H, m), 1.75~
0.54(7H, m)

(実施例64)

MS, %_E (強度比) 254(38) 344(25) 449
(100) 466(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : 7.8~7.2(4H, m), 6.0(1H, broad
s), 5.5(1H, d, J=1.1Hz), 4.1~3.0

(5H, m), 5.6(3H, s), 2.9(3H, s), 1.5~1.0(8H, m),
0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例65)

MS, %_E (強度比) 260(18) 344(100) 449
(56) 466(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.1~7.2(4H, m), 6.2(1H, broad
s), 4.8(1H, d, J=1.1Hz), 4.0~3.2(5H,
m), 5.6(3H, s), 2.5(3H, s), 2.25(3H,
d, J=7Hz), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t,
J=7Hz)

(実施例66)

MS, %_E (強度比) 260(11) 344(100) 489
(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.6~7.2(4H, m), 6.4(1H, broad
s), 5.25(1H, d, J=1.1Hz), 4.2~2.9(5H,
m), 5.6(3H, s), 2.35(3H, d, J=2Hz),
2.5(3H, s), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(5H,
t, J=7Hz)

(実施例67)

MS, %_E (強度比) 260(12) 344(100) 404
(11) 489(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.6~7.2(4H, m), 6.1(1H, broad
s), 4.7(1H, d, J=1.1Hz), 4.0~3.1(5H,
m), 3.6(3H, s), 2.5(6H, s), 1.5~1.0
(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

5.3(5H, d, J=1.1Hz), 2.5(3H, s), 2.25
(3H, d, J=2Hz), 1.5~1.0(8H, m), 0.9
(3H, t, J=7Hz)

(実施例70)

MS, %_E (強度比) 242(21) 260(15) 357(15)
372(100) 449(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.50~7.00(5H, m), 4.68(1H,
d, J=1.0Hz), 4.50~3.14(5H, m), 3.61
(5H, s), 2.51~2.14(6H, m), 1.73~0.65
(15H, m)

(実施例71)

MS, %_E (強度比) 254(5.7) 270(21) 354(20)
372(22) 477(100) 494(11, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.81~7.08(4H, m), 5.45(1H,
d, J=1.0Hz), 4.04~3.03(5H, m), 5.50
(5H, s), 2.44~2.12(6H, m), 1.51~0.65
(15H, m)

(実施例72)

MS, %_E (強度比) 260(13) 287(17) 572(100)

(実施例68)

MS, %_E (強度比) 260(16) 344(100) 420
(22) 455(7, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.6~6.9(4H, m), 6.05(1H,
broad s), 5.15(1H, d, J=1.1Hz), 4.0~
3.0(5H, m), 3.6(3H, s), 2.5(6H, s),
1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例69)

MS, %_E (強度比) 260(14) 344(100) 455
(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.55~7.0(4H, m), 6.25(1H,
broad s), 4.0~3.2(5H, m), 3.6(3H, s),

特開昭60-69089(21)

(実施例75)

MS, %_e (強度比) 477(27) 494(10, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ8.23~7.14(4H, m), 6.78~
6.51(1H, broad s), 4.87(1H, d, J=10Hz),
4.02~3.21(5H, m), 3.62(3H, s), 2.58~
2.21(6H, m), 1.74~0.70(15H, m)

(実施例75)

MS, %_e (強度比) 260(19) 310(17) 370
(100) 404(17) 517(14, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.76~7.12(4H, m), 4.83(1H,
d, J=10Hz), 4.54~3.16(5H, m), 3.13
(3H, s), 2.55~2.12(6H, m), 1.66~
0.56(15H, m)

(実施例76)

MS, %_e (強度比) 260(12) 372(100) 448
(14) 483(5, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.82~6.92(4H, m), 5.13(1H,
d, J=10Hz), 4.32~3.00(5H, m), 3.56
(3H, s), 2.40~2.12(6H, m), 1.57~
0.62(15H, m)

(実施例76)

MS, %_e (強度比) 55(100) 260(60) 484(80)
560(10, M⁺-Cl)
NMR(CDCl₃) : δ7.5~6.7(4H, m), 6.0(1H, broad s),
5.1(1H, d, J=10Hz), 4.2~2.9(8H, m),
2.25(6H, broad s), 1.8~0.5(51H, m)

(実施例77)

MS, %_e (強度比) 544(100) 420(15) 455(10,
M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.7~6.5(4H, m), 6.1(1H, broad s),
5.1(1H, d, J=10Hz), 4.5~2.9(7H, m),
2.2(6H, s), 1.5~0.5(12H, m)

(実施例78)

MS, %_e (強度比) 558(100) 434(18) 469
(4, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.6~6.5(4H, m), 5.1(1H, d, J
=10Hz), 4.3~2.8(7H, m), 2.2(6H, s),
1.6~0.5(14H, m)

(実施例79)

MS, %_e (強度比) 246(95) 330(100) 435
(47) 452(15, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.5~7.0(4H, m), 6.0(1H, broad
s), 5.2(1H, d, J=10Hz), 4.6~4.0(2H,
m), 3.55(5H, s), 2.35(3H, d, J=3Hz)
2.25(5H, s), 1.4~0.5(12H, m)

(実施例80)

MS, %_e (強度比) 246(70) 330(100) 432
(10) 475(6, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ8.5~7.2(4H, m), 6.4(1H, broad
s), 4.95(1H, d, J=10Hz), 4.6~4.1
(2H, m), 3.7(3H, s), 2.4(3H, s), 2.3

(3H, d, J=3Hz), 1.35~0.9(12H, m)

(実施例81)

MS, %_e (強度比) 246(55) 330(100) 432
(35) 475(17, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.6~7.2(4H, m), 6.05(1H, broad
s), 4.8(1H, d, J=10Hz), 4.8~4.0(2H,
m), 3.6(5H, s), 2.3(3H, s), 2.2(3H,
d, J=2Hz), 1.4~0.9(12H, m)

(実施例82)

MS, %_e (強度比) 246(65) 330(100) 398
(45) 441(11, M⁺)
NMR(CDCl₃) : δ7.6~6.9(4H, m), 6.1(1H, broad
s), 5.25(1H, d, J=10Hz), 4.75~4.05
(2H, m), 3.6(3H, s), 2.25(6H, s),
1.45~0.70(12H, m)

(実施例83)

MS, %_e (強度比) 246(64) 330(100) 398
(34) 441(11, M⁺)

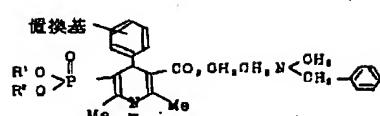
¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.4~7.0 (4H, m), 6.0 (1H, broad s), 4.7 (1H, d, J=11Hz), 4.8~4.0 (2H, m), 3.6 (3H, s), 2.5 (3H, s), 2.2 (3H, d, J=2.8Hz), 1.4~0.8 (12H, m)

実施例 84~104

実施例 4~5 の O-ヘキシル-O-メチル α-アセチル-ステリルホスホネートを表 3A-1 の R¹, R² IC よりて示される各種の O-R¹-O'-R² α-アセチル-ステリル-ホスホネート [-(R¹O)(R²O)P(O)O(O(O)OH)-CH₂-置換基] にし、還流時間は表 3A-1 に示したようにした。他の原料、原料のモル比、反応のモルスケール、反応溶媒の種類、後処理法等を実施例 4~5 IC 並じて、O-R¹-O'-R² 3-[(β-メチル-N-ベンジル)-β-アミノ-エトキシカルボニル]-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-置換または無置換フェニル-ピリジン-5-ホスホネートを合成した。

合成結果を表 3A-1 に示した。また、表 3A-1 に示した化合物のスペクトルを表 3A-2 に示した。

表 3A-1



実施例番号	R ¹	R ²	置換基	還流時間 (hr)	収率 (%)	性状	スペクトルの実施例
84	Me	Me	□-NO ₂	4	52	黄色固体	84
85	/	/	○-CF ₃	4	8	/	85
86	/	/	□-Cl	11	18	/	86
87	/	/	□-Br	4	19	淡黄色固体	87
88	iPr	Me	□-NO ₂	4	54	黄色油状物	88
89	/	/	○-CF ₃	7	21	/	89
90	/	/	□-Cl	16	40	/	90
91	/	/	○-CF ₃	16	48	/	91
92	n-Bu	Me	□-NO ₂	8	15	/	92
93	/	/	○-CF ₃	17	23	/	93
94	/	/	□-Cl	17	56	/	94
95	/	/	○-CF ₃	17	34	/	95
96	n-Hex	Me	□-NO ₂	5	68	黄色半固体	96
97	/	/	○-CF ₃	16	26	黄色油状物	97
98	/	/	□-Cl	16	54	/	98
99	/	/	○-CF ₃	16	58	/	99
100	n-Oct	/	□-Cl	52	28	/	100
101	iPr	iPr	○-CF ₃	49	56	/	101
102	/	/	○-CF ₃	27	60	/	102
103	/	/	○-CF ₃	46	27	/	103
104	/	/	□-Cl	35	42	/	104

表3A-2 表3A-1に示した化合物のスペクトル

(実施例84)

MS, % (強度比) 134(82) 146(25) 147
 (100) 148(24) 512(7) 529(4, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 8.24~7.12(9H, m), 4.83(1H,
 d, J=8Hz), 4.26(2H, t, J=5Hz),
 3.51(3H, d, J=8Hz), 3.33(3H, d, J
 =8Hz), 3.40(2H, s), 2.12(2H, t, J
 =5Hz), 2.47~2.15(9H, m)

(実施例85)

MS, % (強度比) 134(60) 146(27) 147
 (100) 148(55) 260(21) 407
 (11) 552(2, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.80~7.02(9H, m), 5.26(1H,
 d, J=8Hz), 4.56~3.95(2H, m), 3.51
 (5H, d, J=7Hz), 3.48(2H, s), 3.02
 (3H, d, J=7Hz), 2.61(2H, t, J=5Hz),
 2.82~2.08(9H, m)

(実施例86)

MS, % (強度比) 91(20) 134(95) 147
 (100) 148(24) 543(2, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 8.28~7.89(9H, m), 4.87(1H,
 d, J=7Hz), 4.22(2H, t, J=5Hz),
 3.55(3H, d, J=8Hz), 3.51(2H, s),
 3.35(3H, t, J=8Hz), 4.50~3.58(2H,
 m), 2.66(2H, t, J=5Hz), 2.46~2.10
 (9H, m), 1.45~0.87(6H, m)

(実施例87)

MS, % (強度比) 91(21) 134(65) 147
 (100) 148(42) 274(11)
 566(2, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.80~7.00(9H, m), 5.32(1H,
 d, J=8Hz), 4.83~3.92(5H, m), 3.50
 (2H, s), 3.01(3H, d, J=8Hz), 2.65
 (2H, t, J=4Hz), 2.99~2.07(9H, m),
 1.51~0.68(6H, m)

特開昭60-69089(23)

(実施例88)

MS, % (強度比) 134(78) 146(32) 147
 (100) 148(67) 260(29) 570
 (10) 518(4, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.26~6.95(9H, m), 5.15(1H,
 d, J=7Hz), 4.18(2H, t, J=5Hz),
 3.52(3H, d, J=8Hz), 3.97(2H, s),
 3.12(2H, d, J=8Hz), 2.44~2.13(9H, m)

(実施例89)

MS, % (強度比) 90(52) 134(87) 146(52)
 147(100) 148(48) 262(13)
 518(3, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.54(1H, broad s), 7.32~
 6.90(9H, m), 4.66(1H, d, J=7Hz),
 4.14(2H, t, J=4Hz), 3.50(3H, t, J=
 8Hz), 3.48(2H, s), 3.27(3H, t, J=
 8Hz), 2.61(2H, t, J=4Hz), 2.41~
 2.10(9H, m)

(実施例90)

MS, % (強度比) 91(14) 134(48) 147(100)
 148(41) 532(2, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.50~7.00(9H, m), 4.82(1H,
 d, J=7Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz),
 3.53(3H, d, J=7Hz), 3.53(2H, s),
 3.49(3H, d, J=7Hz), 2.64(2H, t, J
 =4Hz), 2.46~2.20(9H, m), 1.22(3H,
 t, J=5Hz), 1.04(5H, t, J=4Hz)

(実施例91)

MS, % (強度比) 91(16) 134(72) 147(100)
 148(70) 274(14) 288(16)
 546(3, M⁺)
 NMR(ODCl₄) : δ 7.58~6.80(9H, m), 5.16(1H,
 d, J=7Hz), 4.18(2H, t, J=5Hz),
 3.47(2H, s), 3.48(3H, d, J=8Hz),
 3.10(3H, d, J=8Hz), 2.63(2H, t, J
 =4Hz), 2.46~2.11(9H, m), 1.36(3H,
 t, J=5Hz), 0.92(3H, t, J=5Hz)

(実施例 9-2)

MS, % (強度比) 91(12) 154(44) 147(100)
148(27) 571(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.52~7.29(9H, m), 4.87(1H, d, J=6Hz), 4.21(2H, t, J=5Hz), 3.55(3H, d, J=8Hz), 3.35(5H, d, J=8Hz), 3.52(2H, s), 4.56~3.40(2H, m), 2.66(2H, t, J=5Hz), 2.45~2.15(9H, m), 1.75~0.64(7H, m)

(実施例 9-3)

MS, % (強度比) 91(28) 154(73) 147(100)
148(61) 502(11)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80~7.05(9H, m), 5.50(1H, d, J=7Hz), 4.49~3.50(4H, m), 3.52(3H, d, J=8Hz), 3.51(2H, s), 3.03(3H, d, J=8Hz), 2.54(2H, t, J=5Hz), 2.98~2.16(9H, m), 1.81~0.69(7H, m)

(実施例 9-4)

MS, % (強度比) 91(12) 154(23) 147(100)
148(54) 560(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57~6.95(9H, m), 4.74(1H, d, J=7Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz), 3.54(3H, d, J=7Hz), 3.52(2H, s), 3.50(3H, d, J=7Hz), 2.68(2H, t, J=4Hz), 2.60~2.13(9H, m), 1.76~0.64(7H, m)

(実施例 9-5)

MS, % (強度比) 154(50) 147(100) 148
(55) 502(23) 412(15) 560
(11, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.60~6.96(9H, m), 6.65(1H, broad s), 5.67(1H, d, J=6Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz), 3.61(3H, d, J=7Hz), 3.49(2H, s), 3.12(5H, d, J=7Hz), 2.67(2H, t, J=4Hz), 2.46~2.10(9H, m), 1.80~0.68(7H, m)

(実施例 9-6)

MS, % (強度比) 154(42) 147(100) 148
(31) 599(7, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.20~6.92(9H, m), 4.81(1H, d, J=7Hz), 4.15(2H, t, J=5Hz), 3.50(3H, d, J=8Hz), 3.51(3H, d, J=8Hz), 3.47(2H, s), 2.62(2H, t, J=5Hz), 2.45~2.11(9H, m), 1.76~0.65(11H, m)

(実施例 9-7)

MS, % (強度比) 154(25) 147(100) 148
(46) 530(15) 477(12) 622
(3, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.82~6.95(9H, m), 5.29(1H, d, J=7Hz), 4.40~3.59(4H, m), 3.19(3H, d, J=8Hz), 3.50(2H, s), 3.02(3H, d, J=8Hz), 2.55(2H, t, J=5Hz), 2.48~2.14(9H, m), 1.54~0.62(11H, m)

(実施例 9-8)

MS, % (強度比) 154(52) 147(100) 148
(43) 588(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57~6.78(4H, m), 7.59(5H, s), 4.65(1H, d, J=10Hz), 4.17(2H, t, J=6Hz), 3.99~3.17(7H, m), 2.66(2H, t, J=6Hz), 2.45~2.15(9H, m), 1.70~0.66(11H, m)

(実施例 9-9)

MS, % (強度比) 91(17) 154(58) 147(100)
148(57) 330(18) 440(12)
588(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.65~6.85(9H, m), 5.16(1H, d, J=7Hz), 4.17(2H, t, J=5Hz), 3.10(3H, d, J=8Hz), 3.49(2H, s), 3.11(3H, d, J=8Hz), 2.68(3H, t, J=5Hz), 2.46~2.15(9H, m), 1.55~0.66(11H, m)

特開昭60- 63089 (25)

(実施例 100)

MS, $\frac{M}{M_0}$ (強度比) 134(45) 147(100) 358(9)
468(5) 616(5, M⁺)

NMR (ODCZ₃) : δ 7.45~6.86(4H, m), 2.25(5H,
s), 4.71(1H, d, J=10Hz), 4.17(2H,
t, J=6Hz), 3.96~3.15(7H, m), 2.65
(2H, t, J=6Hz), 2.45~2.05(9H, m),
1.73~0.65(15H, m)

(実施例 101)

MS, $\frac{M}{M_0}$ (強度比) 134(24) 147(100) 148
(74) 316(28) 463(29) 608(6, M⁺)

NMR (ODCZ₃) : δ 7.72~6.90(9H, m), 5.31(1H,
d, J=10Hz), 4.64~3.85(4H, m),
3.42(2H, broad s), 2.62(2H, t, J=
4Hz), 2.45~2.15(9H, m), 1.40~0.85
(12H, m)

(実施例 102)

MS, $\frac{M}{M_0}$ (強度比) 134(57) 147(100) 148
(35) 516(4) 608(4, M⁺)

NMR (ODCZ₃) : δ 7.76~7.70(9H, m), 4.85(1H,
d, J=10Hz), 4.61~3.91(4H, m),
3.47(2H, s), 2.63(2H, t, J=6Hz),
2.42~2.05(9H, m), 1.43~0.85(12H, m)

(実施例 103)

MS, $\frac{M}{M_0}$ (強度比) 134(80) 147(100) 148
(95) 516(57) 463(12) 574
(8, M⁺)

NMR (ODCZ₃) : δ 7.57~7.75(4H, m), 7.16(5H,
s), 5.16(1H, d, J=10Hz), 4.57~
3.88(4H, m), 3.44(2H, broad s),
2.62(2H, t, J=6Hz), 2.40~2.07(9H,
m), 1.47~0.72(12H, m)

(実施例 104)

MS, $\frac{M}{M_0}$ (強度比) 134(51) 147(100) 316
(8) 463(5)

NMR (ODCZ₃) : δ 7.5(5H, d), 7.5~6.9(4H, m),
6.65(1H, broad s), 4.75(1H, d, J=
10Hz), 4.6~4.2(2H, m), 4.15(2H, t,
J=6Hz), 3.45(2H, s), 2.6(2H, t, J=
=6Hz), 2.4~2.15(9H, m), 1.4~0.85
(12H, m)